

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-309784

(43)Date of publication of application : 28.11.1995

(51)Int.Cl.

C07B 57/00
C07B 57/00
C07C 29/94
C07C 33/18
G01N 30/48

(21)Application number : 06-102548

(71)Applicant : DAICEL CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 17.05.1994

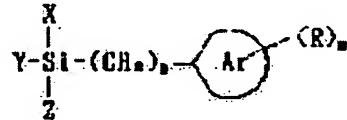
(72)Inventor : MURAKAMI TATSUFUMI
NISHIDA NANAMI

(54) SEPARATING MEDIUM FOR OPTICAL ISOMER

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a separating medium composed of a polysaccharide derivative supported with silica gel surface-treated with a specified silylating agent. If this separating agent is used in the reverse phase liquid chromatography, this chromatography is excellent in stability of the baseline in the mobile phase and shows a high detection peak.

CONSTITUTION: This separating agent is prepared by supporting a polysaccharide derivative (preferably, e.g. an ester derivative of cellulose having 10 to 500 number-average degree of polymerization) on silica gel in which the surface silanols are treated with an aralkyl-containing silylating agent {e.g. a compound of formula I [one or more of X, Y and Z are C1 or a 1 to 12C alkoxy and the remainders are methyl or ethyl; (n) is 1 to 8; R is a 1 to 4C alkyl or an alkoxy; (m) is 0 or 1; formula II is a 6 to 14C aromatic group]]. The particle size and the average pore size of the carrier silica gel are preferably 1 to 300 μ m and the 50 to 50000 \AA , respectively. In addition, the above-mentioned treatment agent is obtained, e.g. by reacting silica gel with the above-mentioned silylating agent while refluxing a solvent, then mixing the resultant surface-treated silica gel in a polysaccharide derivative solution and subsequently distilling off the solvent.



II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 04.08.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3478595

[Date of registration] 03.10.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-309784

(43)公開日 平成7年(1995)11月28日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 B 57/00	3 1 0	7419-4H		
	3 4 3	7419-4H		
C 07 C 29/94				
33/18		9155-4H		
G 01 N 30/48	W			

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全6頁)

(21)出願番号 特願平6-102548

(71)出願人 000002901

ダイセル化学工業株式会社

大阪府堺市鉄砲町1番地

(22)出願日 平成6年(1994)5月17日

(72)発明者 村上 達史

兵庫県揖保郡太子町沖代198-1

(72)発明者 西田 奈々美

兵庫県姫路市野里616-33

(74)代理人 弁理士 古谷 驚 (外3名)

(54)【発明の名称】 光学異性体用分離剤

(57)【要約】

【目的】 逆相系液体クロマトグラフィー用充填剤として使用した時、移動相におけるベースラインの安定性に優れ、さらに測定時の検出ピークの段数が高い分離剤の提供。

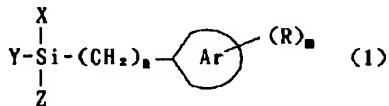
【構成】 アラルキル基をもつシリル化剤で表面シラノールを処理したシリカゲルに、多糖誘導体を担持させる光学異性体用分離剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アラルキル基をもつシリル化剤で表面シラノールを処理したシリカゲルに、多糖誘導体を担持させてなる光学異性体用分離剤。

【請求項2】 アラルキル基をもつシリル化剤が、下記一般式(1)で表されるものである請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【化1】



(式中、X、Y、Zのうち少なくとも1つはClもしくは炭素数1~2のアルコキシ基、残りはメチル基あるいはエチル基である。nは1~8の整数、Rは炭素数1~4のアルキル基またはアルコキシ基、mは0又は1、

【化2】

Arは炭素数6から14の芳香族基を示す。)

【請求項3】 一般式(1)において、nが2~4である請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項4】 一般式(1)において

【化3】

Arがフェニル基である

請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項5】 表面処理をする前のシリカゲルが、粒径1μm~10mm、孔径10Å~100μmのシリカゲルである請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項6】 多糖誘導体が、多糖のエステルまたはカルバメート誘導体である請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項7】 逆相系液体クロマトグラフィーに用いられる請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光学異性体用分離剤に関し、特にアラルキル基をもつシリル化剤で表面シラノールを処理したシリカゲルに多糖誘導体を担持させてなる、ラセミ体の光学分割に有用な分離剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 シリカゲルに多糖誘導体を担持した充填剤は、ラセミ体の光学異性体用分離剤として有用であることは知られている(Y. OKAMOTO, M. KAWASHIMA and K. HATADA, J. Am. Chem. Soc., 106, 5357, 1984)。これらの分離剤は特異吸着などを引き起こす原因となる表面シラノールを処理した

シリカゲル、例えばアミノプロピル処理シリカゲル、あるいはアミノプロピル基をさらに3, 5-ジメチルフェニルイソシアナートと反応させたカルバモイル処理シリカゲルなどを担体として用いている。しかし、これらの分離剤を逆相系液体クロマトグラフィー用充填剤として用いる時、液体クロマトグラフィー装置のベースラインが安定しない、測定時の検出ピークの段数が低い、さらに移動相の組成によっては多糖誘導体の低分子量部分が溶出するなどの欠点がある。これらは、シリカゲル表面のシリル化剤と多糖誘導体の親和性がよくないこと、すなわち、担体上の多糖誘導体が安定化しないことが原因の一つとして考えられる。

【0003】 従って、表面シラノールを処理したシリカゲルに多糖誘導体を担持した分離剤を逆相系液体クロマトグラフィー用充填剤として使用する時、ベースラインの安定性がよく、カラム段数が高くなるような、すなわち、多糖誘導体とシリル化剤との親和性がよく、担体上で多糖誘導体が安定化するような分離剤が求められていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、多糖誘導体のもつ有用な性質を最大限に発揮できる上記欠点を克服した分離剤を見いだすべく鋭意研究した結果、本発明に到達した。すなわち本発明は、アラルキル基をもつシリル化剤で表面シラノールを処理したシリカゲルに、多糖誘導体を担持させてなる光学異性体用分離剤を提供するものである。

【0005】 本発明における多糖とは、合成多糖、天然多糖および天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでも良いが、好ましくは結合様式の規則性の高いものである。例示すれば $\beta-1, 4$ -グルカン(セルロース)、 $\alpha-1, 4$ -グルカン(アミロース、アミロペクチン)、 $\alpha-1, 6$ -グルカン(デキストラン)、 $\beta-1, 6$ -グルカン(ブツツラン)、 $\beta-1, 3$ -グルカン(例えばカードラン、シゾフィラン等)、 $\alpha-1, 3$ -グルカン、 $\beta-1, 2$ -グルカン(Crown Gall多糖)、 $\beta-1, 4$ -ガラクタン、 $\beta-1, 4$ -マンナン、 $\alpha-1, 6$ -マンナン、 $\beta-1, 2$ -フラクタン(イヌリン)、 $\beta-2, 6$ -フラクタン(レパン)、 $\beta-1, 4$ -キシラン、 $\beta-1, 3$ -キシラン、 $\beta-1, 4$ -キトサン、 $\beta-1, 4$ -N-アセチルキトサン(キチン)、フルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉なども含まれる。これらの中で、高純度の多糖を容易に得ることでできるセルロース、アミロース、 $\beta-1, 4$ -キトサン、キチン、 $\beta-1, 4$ -マンナン、 $\beta-1, 4$ -キシラン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。これら多糖の数平均重合度(一分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数)は5以上、好ましくは10以上であり、特に上

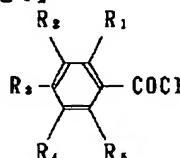
30 40 50

限はないが500以下であることが取り扱いの容易さにおいて好ましい。

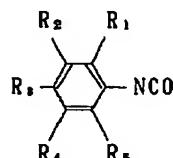
【0006】本発明に用いられる多糖誘導体としては、上記のような多糖の水酸基やアミノ基に、該水酸基やアミノ基と反応し得る官能基を有する化合物を、従来公知の方法でエステル結合またはウレタン結合させることにより誘導体化して得られるエステル誘導体又はカルバメート誘導体が挙げられる。ここで水酸基やアミノ基と反応し得る官能基を有する化合物とは、イソシアノ酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシド、アルデヒド、アルコール、あるいはその他脱離基を有する化合物であればいかなるものでも良く、例えば、脂肪族、脂環族、芳香族、ヘテロ芳香族化合物などがある。特に好ましいものとして、下記式(2)で表される安息香酸クロライドあるいはその誘導体、下記式(3)で表されるフェニルイソシアネートあるいはその誘導体等が挙げられる。

【0007】

【化4】



(2)



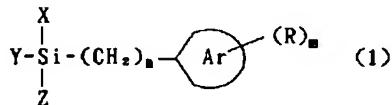
(3)

【0008】(式中、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅はそれぞれ水素原子または炭素数1～8個のアルキル基もしくはハロゲン原子を示す。)

本発明に用いる担体シリカゲルの粒径は1μm～10mmであり、好ましくは1μm～1000μmであり、さらに好ましくは1μm～300μmである。平均孔径は10Å～100μmであり、好ましくは50Å～50000Åである。本発明において、シリカゲルの表面シラノールの処理に用いられるアラルキル基をもつシリル化剤としては、下記一般式(1)で表される化合物が挙げられる。

【0009】

【化5】



【0010】(式中、X、Y、Zのうち少なくとも1つはClもしくは炭素数1～2のアルコキシ基、残りはメチル基あるいはエチル基である。nは1～8の整数、Rは炭素数1～4のアルキル基またはアルコキシ基、mは0又は1。)

【0011】

【化6】



は炭素数6から14の芳香族基を示す。)

【0012】本発明に用いられる一般式(1)で表されるシリル化剤において、式中のX、Y、Zに関しては、少なくとも1つは塩素原子もしくは炭素数1～2のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基であり、残りはメチル基あるいはエチル基である。つまり、シリカゲルの表面シラノールと反応して結合を生成し得る官能基が最低1つあればよい。一般式(1)中、nは1～8の整数であり、好ましくは2～4である。Rは炭素数1～4のアルキル基またはアルコキシ基、例えば、メチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などであり、鎖状であっても分岐していてもどちらでもよい。mは0又は1である。一般式(1)中、

【0013】

【化7】



は炭素数6から14の芳香族基、

【0014】例えば、フェニル基、ナフチル基、アンシリル基などであるが、好ましくはフェニル基である。

【0015】本発明においては、上記のようにアラルキル基をもつシリル化剤でシリカゲルの表面シラノールを処理した後、さらに、トリメチルシリル基を導入できる市販のエンドキャッピング剤、例えば、N、O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、トリメチルクロロシラン、ヘキサメチルジシラザンなどでエンドキャッピングを施してもよい。

【0016】アラルキル基をもつシリル化剤によるシリカゲルの表面処理の方法は、通常のシリカゲルの表面処理方法で行えなく、例えば、シリカゲルとアラルキル基をもつシリル化剤とをトルエン等の溶媒の還流下で反応させる方法等がある。また、本発明において、上記のようにしてアラルキル基をもつシリル化剤により表面処理したシリカゲルに多糖誘導体を担持させるには物理的方法で行なう。具体的方法としては、多糖誘導体を可溶性の溶剤に溶解させ、アラルキル基をもつシリル化剤により表面処理したシリカゲルと良好に混和し、減圧下、加温下または気流下で溶剤を留去させる方法などがある。

【0017】本発明の分離剤は、一般的に、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー法の分離剤として用いることにより各種光学異性体を分離することができるが、液体クロマトグラフィー法に応用するのが好ましい。液体クロマトグラフィー法では、順相、逆相どちらの系にも使用することができるが、特に逆相系に用いるのが好ましい。

【0018】

【発明の効果】本発明で得られた、アラルキル基をもつシリル化剤で表面シラノールを処理したシリカゲルに多糖誘導体を担持させてなる分離剤は、逆相系液体クロマトグラフィー用充填剤として使用した時、移動相におけるベースラインの安定性に優れ、さらに測定時の検出ピークの段数が高く、多糖誘導体を担持させた分離剤の使用法の可能性を広げる画期的なものである。

【0019】

【実施例】以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0020】実施例1

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

多孔質シリカゲル（ダイソーリ SP-1000）20 gを十分に脱水乾燥した後、窒素雰囲気下、トルエン還流中で、3-フェニルプロピルジメチルクロロシラン（PETRARCH SYSTEMS社製）10mlと20時間反応させた。グラスフィルターで濾取し、トルエン、塩化メチレン、エタノール、ヘキサンで洗浄した後、乾燥した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

セルロース トリス（4-メチルベンゾエート）2.4 gのドープを上記①で得た表面処理されたシリカゲル 9.6 gに均一に振りかけ、溶媒を留去して、セルロース トリス（4-メチルベンゾエート）を担持し、メタノール、ジイソプロピルエーテル、n-ヘキサンで洗浄した後、乾燥した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で調製したシリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤を充填剤として用い、長さ15cm、内径0.46cmのステンレススチール製のカラムにスラリー法で充填した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、性能を評価した。性能評価には日本分光社製のJASCO 875-UVを使用した。溶離液は水/アセトニトリル=60/40、流速は0.3 ml/min、温度は25℃、サンプル濃度1000ppm、サンプル注入量5 μlの条件下で行った。標準化合物α-ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表1に示す。

【0021】なお、表中における用語の定義は次の通りである。

容量比（k'）= {（対掌体の保持時間）-（デッドタイム）} / (デッドタイム)

分離係数（α）=より強く吸着される対掌体の容量比/より弱く吸着される対掌体の容量比

分離度（Rs）= {2 × (より強く吸着される対掌体とより弱く吸着される対掌体の両ピーク間の距離)} / (両ピークのバンド幅の合計)

段数（N/m）=それぞれのラセミ体の前ピークの接線法から求めた段数

ベースラインの安定=UV検出器の感度を0.16、レコーダーのフルスケールを10mVにして、ベースラインが30分間水平になったときを安定したと見なす。

安定化時間=移動相を通液したとき、ベースラインの安定に要する時間（例えば、移動相を通液し始めて30分後からベースラインが水平になったときは、安定化時間は1時間とする）。

【0022】実施例2

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

10 多孔質シリカゲル（ダイソーリ SP-1000）20 gを十分に脱水乾燥した後、窒素雰囲気下、トルエン還流中で、メチル（2-フェニル）ジクロロシラン（PETRARCH SYSTEMS社製）10ml、ピリジン 7.4mlと14時間反応させた。グラスフィルターで濾取し、トルエン、塩化メチレン、エタノール、ヘキサンで洗浄した後、乾燥した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

上記①で得た表面処理されたシリカゲルを用い、実施例1の②と全く同様にして、シリカゲルにセルロース トリス（4-メチルベンゾエート）を担持した分離剤を調製した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で得た分離剤を用い、実施例1の③と全く同様にして、光学分割用カラムを作製した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、実施例1の④と全く同様にして、性能を評価した。標準化合物α-ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表1に示す。

【0023】実施例3

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

多孔質シリカゲル（ダイソーリ SP-1000）20 gを十分に脱水乾燥した後、窒素雰囲気下、トルエン還流中で、3-（4-メトキシフェニル）プロピルメチルジクロロシラン（PETRARCH SYSTEMS社製）10ml、ピリジン 6.1mlと14時間反応させた。グラスフィルターで濾取し、トルエン、塩化メチレン、エタノール、ヘキサンで洗浄した後、乾燥した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

上記①で得た表面処理されたシリカゲルを用い、実施例1の②と全く同様にして、シリカゲルにセルロース トリス（4-メチルベンゾエート）を担持した分離剤を調製した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で得た分離剤を用い、実施例1の③と全く同様にして、光学分割用カラムを作製した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、実施例1の④と全く同様にして、性能を評価した。標準化合物α-ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表1に示す。

【0024】実施例4

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

実施例2の①で得た一度表面処理されたシリカゲル8 gを十分に脱水乾燥した後、窒素雰囲気下、トルエン還流中で、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(nacalai tesque社製)0.8mlと4時間反応させた。グラスフィルターで濾取し、トルエン、メタノールで洗净した後、乾燥した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

上記①で得た表面処理されたシリカゲルを用い、実施例1の②と全く同様にして、シリカゲルにセルローストリス(4-メチルベンゾエート)を担持した分離剤を調製した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で得た分離剤を用い、実施例1の③と同様にして、光学分割用カラムを作製した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、実施例1の④と全く同様にして、性能を評価した。標準化合物 α -ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表1に示す。

【0025】比較例1

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

多孔質シリカゲル(ダイソーリ SP-1000)20 gを十分に脱水乾燥した後、窒素雰囲気下、トルエン還流中で、(N, N-ジメチル-3-アミノプロピル)トリメトキシシラン(PETRARCH SYSTEMS社製)10mlと9時間反応させた。グラスフィルターで濾取し、トルエン、塩化メチレンで洗净した後、乾燥した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

セルローストリス(4-メチルベンゾエート)2.4gのドープを上記①で得た表面処理されたシリカゲル9.6gに均一に振りかけ、溶媒を留去して、セルローストリス(4-メチルベンゾエート)を担持し、メタノール、ジイソプロピルエーテル、n-ヘキサンで洗净した後、乾燥した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で調製した、シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤を充填剤として用い、長さ15cm、内径0.46cmのステンレススチール製のカラムにスラリー法で充填した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、実施例1の④と全く同様にして、性能を評価した。標準化合物 α -ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表2に示す。

【0026】比較例2

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

多孔質シリカゲル(ダイソーリ SP-1000)20 gを十分に脱水乾燥した後、窒素雰囲気下、トルエン還流中で、イ

ソブチルトリメトキシシラン(PETRARCH SYSTEMS社製)

10mlと14時間反応させた。グラスフィルターで濾取し、トルエン、塩化メチレンで洗净した後、乾燥した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

上記①で得た表面処理されたシリカゲルを用い、比較例1の②と全く同様にして、シリカゲルにセルローストリス(4-メチルベンゾエート)を担持した分離剤を調製した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で得た分離剤を用い、比較例1の③と全く同様にして、光学分割用カラムを作製した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、実施例1の④と全く同様にして、性能を評価した。標準化合物 α -ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表2に示す。

【0027】比較例3

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

多孔質シリカゲルを常法により、APS(アミノプロピルシラン)処理した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

上記①で得た表面処理されたシリカゲルを用い、比較例1の②と全く同様にして、シリカゲルにセルローストリス(4-メチルベンゾエート)を担持した分離剤を調製した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で得た分離剤を用い、比較例1の③と全く同様にして、光学分割用カラムを作製した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、実施例1の④と全く同様にして、性能を評価した。標準化合物 α -ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表2に示す。

【0028】比較例4

① シリカゲルの表面シラノールの処理反応

多孔質シリカゲルを常法により、ODS(オクタデシルシラン)処理した。

② シリカゲルにセルロース誘導体を担持した分離剤の調製

上記①で得た表面処理されたシリカゲルを用い、比較例1の②と全く同様にして、シリカゲルにセルローストリス(4-メチルベンゾエート)を担持した分離剤を調製した。

③ 光学分割用カラムの作製

上記②で得た分離剤を用い、比較例1の③と全く同様にして、光学分割用カラムを作製した。

④ 光学分割用カラムの性能評価

上記③で得た光学分割用カラムを用い、実施例1の④と全く同様にして、性能を評価した。標準化合物 α -ナフチルエタノールの光学分割実験の結果を表2に示す。

【0029】

【表1】

カラム種類	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
安定化時間 (hrs)	1.0	1.0	1.0	1.0
分離係数 (α)	1.43	1.44	1.42	1.46
分離度 (Rs)	5.91	6.40	5.91	6.10
段数 (N/m)	52000	60000	55000	48000

【0030】

【表2】

カラム種類	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
安定化時間 (hrs)	2.0	1.0	5.0	1.0
分離係数 (α)	1.47	1.47	1.47	1.38
分離度 (Rs)	4.96	4.67	5.21	3.64
段数 (N/m)	27000	31000	35000	23000